

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-237041

⑬ Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和60年(1985)11月25日

C 07 C 65/19
65/32

7144-4H
7144-4H

審査請求 未請求 発明の数 1 (全 11 頁)

⑮ 発明の名称 3-プロピオニルサリチル酸誘導体の製造法

⑯ 特 願 昭59-41080

⑰ 出 願 昭59(1984)3月2日

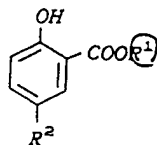
| | | | |
|---------|------------|-----|-------------------|
| ⑱ 発 明 者 | 井 上 | 広 重 | 大阪府泉北郡忠岡町北出1丁目2の3 |
| ⑱ 発 明 者 | 福 島 | 健 一 | 有田市港町36 |
| ⑱ 発 明 者 | 西 | 賢 志 | 和歌山県那賀郡岩出町中島35-21 |
| ⑱ 発 明 者 | 平 嶋 | 恒 亮 | 堺市新金岡町1丁7番6-104号 |
| ⑱ 発 明 者 | 西 口 | 郁 三 | 枚方市楠葉丘2-7-2 |
| ⑲ 出 願 人 | 山本化学工業株式会社 | | 和歌山市舟津町1丁目4番地 |
| ⑲ 出 願 人 | 大 阪 | 市 | |
| ⑳ 代 理 人 | 弁理士 三 枝 英二 | | 外2名 |

明 細 書

発 明 の 名 称 3-プロピオニルサリチル酸誘導体の製造法

特 許 請 求 の 範 囲

① 一般式

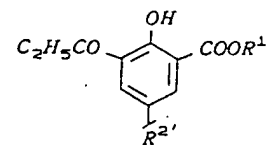


(I)

[式中 R¹ は水素原子又は低級アルキル基を示す。

R² は -NH₂、-NHSO₂R³ (R³ はアリール基)、
-SO₂R⁴ (R⁴ は水素原子又は低級アルキル基)、
-SR⁵ (R⁵ は水素原子、低級アルキル基又は
-S-R⁶ (R⁶ はアリール基)、-OSO₂R⁷
(R⁷ は水素原子又は低級アルキル基)又は
-OP(OR⁸)₂ (R⁸ は水素原子又は低級アルキル
基)を示す。]

で表わされるサリチル酸誘導体とハロゲン化プロピオニルとをフリーデル-クラフト反応又は
フリース転位反応させて一般式

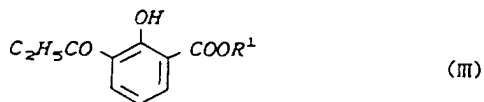


(II)

[式中 R²' は -NHCOC₂H₅、-NHSO₂R³、

-SO₂R⁴、-SR⁵、-OSO₂R⁷ 又は -OP(OR⁸)₂ を
示す。R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁷ 及び R⁸ は前記
に同じ。]

で表わされる3-プロピオニルサリチル酸誘導
体を得、次いで得られる一般式(II)の3-プロ
ピオニルサリチル酸誘導体をジアリ分解又は還
元して一般式

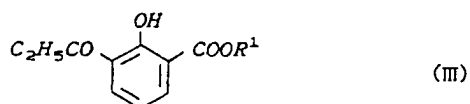


〔式中 R^1 は前記に同じ。〕で表わされる 3-プロピオニルサリチル酸誘導体を得ることを特徴とする 3-プロピオニルサリチル酸誘導体の製造法。

発明の詳細な説明

産業上の利用分野

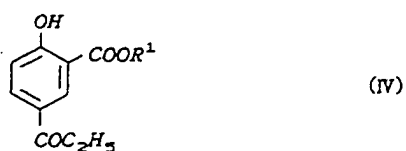
本発明は、3-プロピオニルサリチル酸誘導体の製造法、更に詳しくは一般式



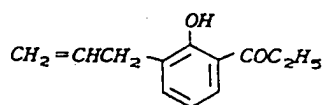
〔式中 R^1 は水素原子又は低級アルキル基を示す。〕で表わされる 3-プロピオニルサリチル酸誘導体の製造法に関する。一般式 (III) で表わされる 3-プロピオニルサリチル酸誘導体は、医薬品として

- 3 -

(III) の 3-プロピオニルサリチル酸誘導体であるべきである。然るに該方法に従えば、殆んどすべての生成物 (97~98%) が一般式



〔式中 R^1 は前記に同じ。〕で表わされる 5-プロピオニルサリチル酸誘導体であり、必要とする一般式 (III) の 3-プロピオニルサリチル酸誘導体は痕跡程度しか含まれない。また後者の方法は、出発原料として用いられる式



で表わされる 3-アリル-2-ヒドロキシプロピオフェノンの製造が困難である上、引き続く反応 (下記に反応式 A として示す) においてもアリル

- 5 -

有用な塩酸フラボキサートを合成するための中間体として重要な化合物である。この塩酸フラボキサートは、冠状動脈拡張作用、冠血流の増加作用、頻尿防止作用に著しい効力を発揮し、且つ膀胱容量を増大し、膀胱過敏症状の改善、さらには頻尿・残尿感自覚症状をなくする等々、重要な諸薬理作用を有する化合物である。

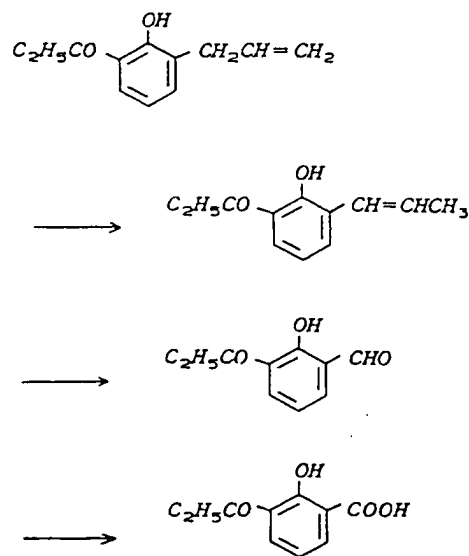
従来技術

塩酸フラボキサート及びその原料となる中間体の製造法に関し、内外の各種製造特許出願があるにもかかわらず、実用的且つ工業的に有利な製造法は未だ見当たらない。従来 3-プロピオニルサリチル酸誘導体の製造法としては、代表的なものとして米国特許第 2921070 号明細書に記載の方法及び特公昭 41-7653 号公報に記載の方法が知られている (これ以外は全く実用的価値がない)。前者の方法によれば、塩酸フラボキサートを合成するために必要な化合物は、上記一般式

- 4 -

基の二重結合の転位と切断のための開裂、酸化等の副反応が起こり、実際上は樹脂物質が多量に生成して目的とする 3-プロピオニルサリチル酸の収量は微々たるものに過ぎない。

反応式 A



而して今日においても未だこのような古典的方法

- 6 -

に従つて合成されているので、経済性の少ない高価な3-プロピオニルサリチル酸となり、従つてこれを原料として製造される塩酸フラボキサートの製造価格の高騰は当然と言わざるを得ない。さらに上記反応式Aにおけるアルデヒドからカルボン酸への酸化工程はかなりの危険を伴うオゾンによる酸化が最良とされている様である。

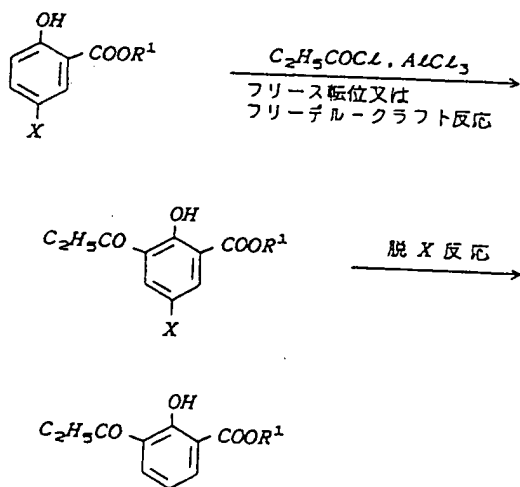
以上の如く従来知られている塩酸フラボキサートの製造法は、第一段階の3-プロピオニルサリチル酸の製造工程において既に破綻を来たしている状態にある。

発 明 の 目 的

以上に鑑み、本発明者らは前記米国特許第2921070号明細書、特公昭41-7953号公報及び最近のこれらと類似する大同小異の諸々の思想と全く異なる観点に立ち、前記米国特許明細書の如くサリチル酸又はサリチル酸エステルに直接フリース転位又はフリーデル-クラフツ

反応を試みプロピオニル基を導入させるのではなく、上記の反応により最も置換し易いと思われるサリチル酸又はサリチル酸エステルの5位に、最終的にはその選元的脱離が容易なハロゲン原子を予め導入し、該5位を封鎖した化合物を合成し、次いで該化合物をフリース転位反応又はフリーデルクラフト反応させた後、簡易な還元操作により目的とする3-プロピオニルサリチル酸誘導体(Ⅲ)が極めて好収率で得られることを見い出した。而してこの事実に基づき本発明者らは、既に特願昭57-171303号及び特願昭57-171304号として出願した。

本発明者らは、上記観点より更に研究を進展させて、下記反応式におけるX基の有しているべき必須の要件を検討した。



〔式中 R^1 は前記に同じ。〕

即ち上記反応式におけるX基としては下記(Ⅰ)～(Ⅳ)の要件を具備していることが必要である。

- (Ⅰ) Xはサリチル酸又はそのエステルの5位に容易に導入され易いものであること
- (Ⅱ) 塩化プロピオニルを用いるフリース転位反応又はフリーデルクラフト反応において、Xが

その反応の進行を著しく阻害しないこと

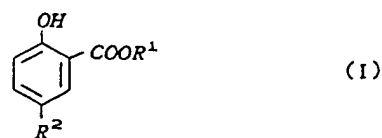
(Ⅲ) Xの選元的脱離が容易であり、しかもその誘導体プロピオニル基のカルボニル基を還元する等の副反応を起こさぬこと

(Ⅳ) Xを導入するための試薬及び選元的脱離に用いる試薬の入手が容易であること

本発明者らは、上記研究を続けるうち、下記特定の R^2 基が上記の要件を満足し、その結果該 R^2 基が5位に導入された下記一般式(Ⅰ)で表わされるサリチル酸から目的とする3-プロピオニルサリチル酸誘導体(Ⅲ)が工業的に有利に製造され得ることを見い出し、ここに本発明を完成するに至つた。

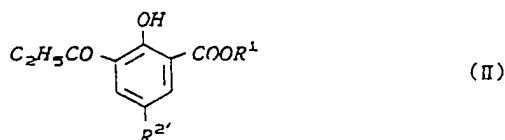
発 明 の 構 成

即ち、本発明は、一般式



[式中 R^1 は水素原子又は低級アルキル基を示す。
 R^2 は $-NH_2$ 、 $-NH\text{SO}_2R^3$ (R^3 はアリール基)、
 $-SO_2R^4$ (R^4 は水素原子又は低級アルキル基)、
 $-SR^5$ (R^5 は水素原子、低級アルキル基又は
 $-S-R^6$ (R^6 : アリール基) 基)、 $-OSO_2R^7$ (R^7
 は水素原子又は低級アルキル基) 又は $-OP(OR^8)_2$
 \parallel
 O

(R^8 は水素原子又は低級アルキル基)を示す。]
 で表わされるサリチル酸誘導体とハロゲン化プロ
 ピオニルとをフリーデル-クラフト反応又はフリ
 ース転位反応させて一般式



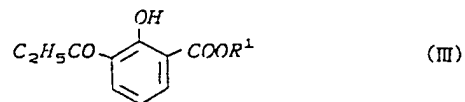
[式中 $R^{2'}$ は $-NHCOC_2H_5$ 、 $-NH\text{SO}_2R^3$ 、 $-SO_2R^4$ 、
 $-SR^5$ 、 $-OSO_2R^7$ 又は $-OP(OR^8)_2$ を示す。 R^1 、
 \parallel
 O

- 11 -

ル、*o*-ニトロフェニル、*p*-ニトロフェニル等
 が挙げられる。また R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^7 及び R^8 で
 示される低級アルキル基としては、例えばメチル、
 エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチ
 ル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、
N,N-ジエチルアミノエチル、モルホリノエチル、
 ピロリジノエチル、ピペラジノエチル等が挙げら
 れる。ハロゲン化プロピオニルとしては、例えば
 塩化プロピオニル、臭化プロピオニル等を挙げる
 ことができる。サリチル酸誘導体 (I) とハロゲン
 化プロピオニルとの使用割合としては、特に限定
 されず広い範囲内から適宜選択することができる
 が、通常前者 1 モルに対して後者を 1~5 モル程
 度、好ましくは 1.2~3 モル程度使用するのがよ
 い。上記反応は適当な触媒の存在下に行なわれる。
 触媒としては従来のフリーデル-クラフト反応に
 用いられる慣用の触媒を広く使用でき、例えば塩
 化アルミニウム、塩化第二鉄、五塩化アンチモン、

- 13 -

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 及び R^8 は前記に同じ。]で表
 わされる 3-プロピオニルサリチル酸誘導体を得、
 次に得られる一般式 (II) の 3-プロピオニルサ
 リチル酸誘導体をジアリ分解又は還元して一般式



[式中 R^1 は前記に同じ。]で表わされる 3-プロ
 ピオニルサリチル酸誘導体を得ることを特徴とす
 る 3-プロピオニルサリチル酸誘導体の製造法に
 係る。

本発明において出発原料として用いられるサリ
 チル酸誘導体 (I) 及びハロゲン化プロピオニルは、
 いずれも入手容易な公知の化合物である。上記一
 般式 (I) において、 R^3 及び R^6 で示されるアリ
 ール基としては、例えばフェニル、*p*-メチルフェ
 ニル、4-ヒドロキシ-3-メチルカルボニルフェ
 ニル、*o*-クロロフェニル、*p*-クロロフェニ

- 12 -

三弗化硼素、塩化亜鉛、塩化チタン、弗化硼素、
 硫酸、リン酸、無水リン酸等を挙げることができ
 る。斯かる触媒の使用量としてはサリチル酸誘導
 体 (I) に対して通常等モル~4 倍モル、好ましく
 は 2~3 倍モルとするのがよい。また該反応は無
 溶媒下又は適当な溶媒中に行なわれる。用いられ
 る溶媒としては二硫化炭素、ニトロベンゼン、ク
 ロロホルム、二塩化エタン、四塩化エタン等を例
 示できる。該反応は通常室温~200℃、好まし
 くは 40~100℃にて行なわれ、一般に 2~
 10 時間程度で反応は終了する。斯くして一般式
 (II) の 3-プロピオニルサリチル酸誘導体が生成
 する。尚、出発原料であるサリチル酸誘導体 (I)
 のうち R^2 が $-NH_2$ 基を示す化合物である場合には、
 $R^{2'}$ が $-NHCOC_2H_5$ 基である 3-プロピオニルサリ
 チル酸誘導体 (II) が生成する。

$R^{2'}$ が $-NHCOC_2H_5$ 基である 3-プロピオニルサ
 リチル酸誘導体 (II) は、加水分解後ジアリ分解さ

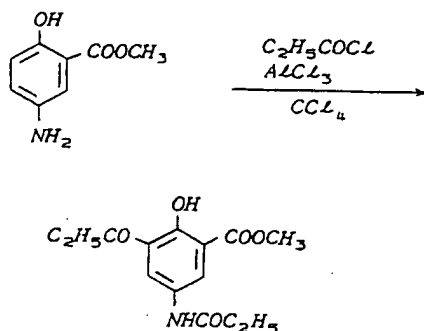
れて目的とする3-プロピオニルサリチル酸誘導体(III)に変換される。ジアリ分解の条件としては、この種ジアリ分解の反応条件を広く適用できる。この際必要に応じて加水分解やメチルエステル化を行なつてもよい。

R_2' が $-NHSO_2R^3$ 基である3-プロピオニルサリチル酸誘導体(II)は、まず常法により加水分解して R_2' が $-NH_2$ 基である3-プロピオニルサリチル酸誘導体(II)とし、次に上記と同様にして $-NH_2$ 基をジアリ分解により除去することにより、目的とする3-プロピオニルサリチル酸誘導体(III)に変換される。この際にも必要に応じてメチルエステル化を行なうことができる。

また R_2' が $-SO_2R^4$ 、 $-SR^5$ 、 $-OSO_2R^7$ 又は $-OP(OR^8)_2$ 基である3-プロピオニルサリチル

酸誘導体(II)は、還元反応により、目的とする3-プロピオニルサリチル酸誘導体(III)に変換され

- 15 -



5-アミノサリチル酸メチル 16.7 g (0.1 モル) 及び四塩化炭素 50 ml の混合物に、常温下及び攪拌下に塩化プロピオン 20 g (0.216 モル) を徐々に加え、次いで塩化アルミニウム 40 g を少量ずつ加え、1 時間この温度を保持した後、徐々に上昇し、約 80℃ で 3 時間反応を続ける。反応後冷却し、氷水を加えて分解せしめ、四塩化炭素を回収後残留物からクロロホルムで抽出する。次に 5% 炭酸ソーダ液及び水で洗浄後アルコールから再結晶して、上記目的物 19.5 g (収率約

- 17 -

る。この還元には、従来公知の還元反応の反応条件を広く適用できる。例えばラネーニッケル、パラジウム黒等の還元触媒を用いる方法、液体アンモニア中でアルカリ金属を用いて還元する方法、電解還元による方法等を挙げることができる。

斯くして得られる本発明の目的化合物は、従来公知の慣用手段、例えば再結晶、精密蒸留、各種クロマトを用いる方法等により反応混合物から容易に単離精製される。

実 施 例

以下に実施例を掲げて本発明をより一層明らかにする。

実施例 1

(a) 5-プロピオニルアミノ-3-プロピオニルサリチル酸メチルの合成

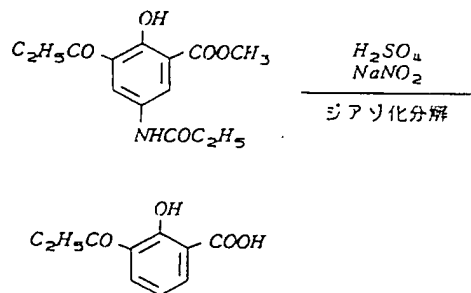
- 16 -

70%) を得た。元素分析値、NMR スペクトル及び IR スペクトルよりその生成を確認した。

元素分析値 ($C_{14}H_{17}O_5N$ として)

| | C | H | N |
|---------|-------|------|------|
| 理論値 (%) | 60.21 | 6.14 | 5.02 |
| 実測値 (%) | 60.10 | 6.13 | 5.05 |

(b) 3-プロピオニルサリチル酸の合成



50% 硫酸 10 ml を加えたアルコール 100 ml に上記(a)で得られた5-プロピオニルアミノ-3-プロピオニルサリチル酸メチル 14 g (0.05 モル) を溶解し、湯浴上で 1.5 ~ 2 時間加熱して

- 18 -

加水分解し、この溶液を氷冷しつつ、この中に亜硝酸ナトリウム6g及び水24mlの溶液を滴下してジアリ化し、その後銅ブロンズ粉末1~2gを加えて激しく攪拌し、ジアリ化合物の分解を行なう。この際反応の激しさに応じて加温又は冷却する。斯くして得られた固形粉末の3-プロピオニルサリチル酸を希炭酸ナトリウム水に溶解させて不溶物を濾過し、次いで希塩酸で目的物を沈澱せしめる。この粗製品を希アルコールから再結晶して融点124~125℃の3-プロピオニルサリチル酸6.0g(収率65%)を得た。またこの3-プロピオニルサリチル酸を常法に従いメチルエステル化すると、融点43~44℃の3-プロピオニルサリチル酸メチルエステルが得られた。

実施例 2

(a) 3-プロピオニル-5-トシルアミノサリチル酸メチルの合成

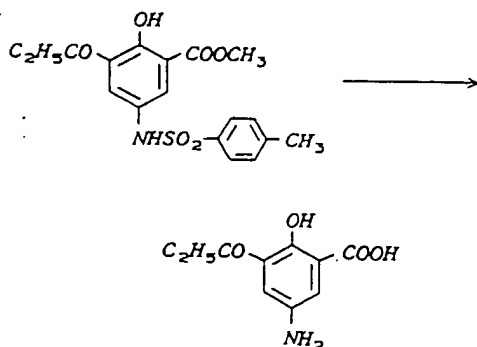
-19-

スペクトルよりその生成を確認した。

元素分析値 ($C_{18}H_{19}O_5NS$ として)

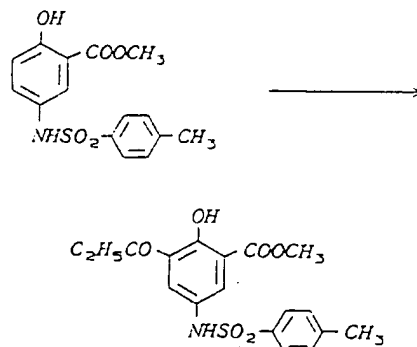
| | C | H | N |
|--------|-------|------|------|
| 理論値(%) | 49.56 | 5.99 | 4.38 |
| 実測値(%) | 49.71 | 6.03 | 4.35 |

(b) 3-プロピオニル-5-アミノサリチル酸の合成



上記(a)で得られる3-プロピオニル-5-トシルアミノサリチル酸メチル3.2g及び7%希塩酸200mlを3時間煮沸し、加水分解した後濾過す

-21-



5-トシルアミノサリチル酸メチル3.2g(0.1モル)に四塩化エチレン150mlを加え、激しく攪拌しながら、その中へ塩化アルミニウム40gを徐々に加え、約70~80℃で約4時間反応させる。その後内容物を室温まで冷却し、これを水及び塩酸の混合液中にあげる。その後四塩化エチレンを回収し、残渣を吸引濾過し、さらに希塩酸及び冷水によく洗浄した後、アルコールより再結晶して上記目的物2.41g(収率66%)を得た。元素分析値、NMRスペクトル及びIR

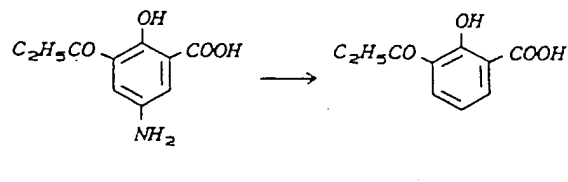
-20-

る。濾液をソーダ灰にてpH5~6に中和し、析出させて3-プロピオニル-5-アミノサリチル酸17.9g(収率85%)を得た。元素分析値、NMRスペクトル及びIRスペクトルよりその生成を確認した。

元素分析値 ($C_{10}H_{11}NO_4$ として)

| | C | H | N |
|--------|-------|------|------|
| 理論値(%) | 57.41 | 5.30 | 6.69 |
| 実測値(%) | 57.60 | 5.27 | 6.65 |

(c) 3-プロピオニルサリチル酸の合成



オーガニック シンセシス第36巻第95頁に記載の方法に準じ、予め-10~-20℃以下に冷却した75%硫酸700mlに溶いたドライアイスを加え、この温度を保持しつつこの中に亜硝酸

ナトリウム 1.8 g をほぼ 15 分間攪して少量ずつ加え、次に 50 % 次亜塩酸 90 ml を 10 ~ 15 分間隔で加える。

この冷却溶液中に氷酢酸 900 ml 中に上記 (b) で得られる 3-プロピオニル-5-アミノサリチル酸 19.7 g を溶かした溶液を少量ずつ滴下する。その後溶液の温度を $-10 \sim -15^{\circ}\text{C}$ に保持する。この液を約 2 時間攪拌し、注意しながらその温度を徐々に 5°C まで昇温する。そしてそのフラスコをゆるく栓をして 36 時間冷凍室内に保ち、窒素と一酸化窒素とがゆつくり放出されるようにする。その後酢酸の大部分を水蒸気蒸留して除去する。残留液を冷却して濾過し、水洗する。次に結晶物を水 400 ml に入れ、ソーダ溶液を加えて中性もしくは微酸性にして活性炭処理し、樹脂状物質を分け、その後 5 % 塩酸を加えて pH 1 ~ 2 の酸性とし、沈殿物を濾取、水洗、乾燥して 3-プロピオニルサリチル酸 14.7 g (収率 76 %) を得た。

- 23 -

40 g を少量ずつ加えて 40°C に 1 時間保持した後、徐々に温度を上升させて 4 ~ 5 時間反応させる。次にこれを冷却し、内容物を氷中にゆつくりあけて分解させた後、塩化エチレンを分離し、さらにクロロホルムで目的物を抽出する。抽出液から溶媒を回収後、残渣をアルコールに溶解し、活性炭で精製し、再結晶して上記目的物 14.3 g (収率 64 %) を得た。元素分析値、NMR スペクトル及び IR スペクトルよりその生成を確認した。

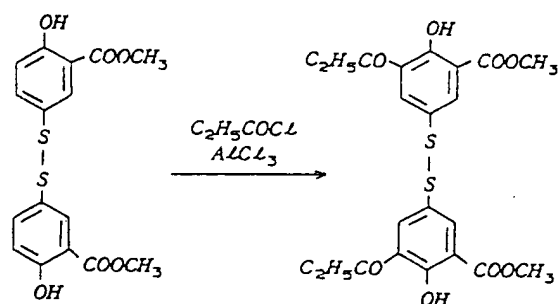
元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{S}_2$ として)

| | C | H |
|---------|-------|------|
| 理論値 (%) | 55.22 | 4.63 |
| 実測値 (%) | 55.12 | 4.66 |

またこの 3-プロピオニルサリチル酸を常法に従いメチルエステル化すると、融点 $42 \sim 44^{\circ}\text{C}$ の 3-プロピオニルサリチル酸メチルエステルが得られた。

実施例 3

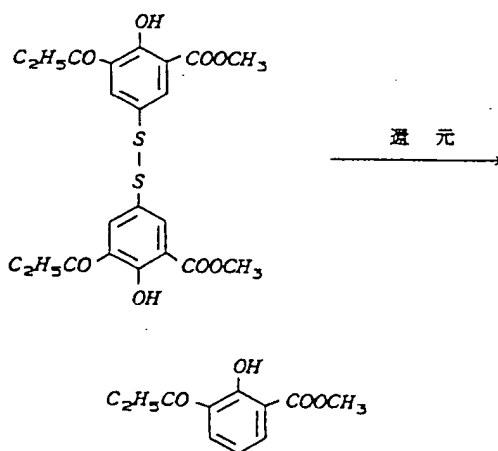
(a) 3,3'-ジプロピオニル-4,4'-ジオキシ-5,5'-カルボメトキシジスルフィットの合成



4,4'-ジオキシ-5,5'-カルボメトキシジスルフィット 18.3 g (0.05 モル) に塩化プロピオニル 23.1 g (0.25 モル) 及び塩化エチレン 40 ml を混合し、攪拌下これに塩化アルミニウム

- 24 -

(b) 3-プロピオニルサリチル酸メチルの合成

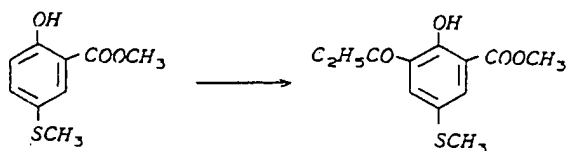


3,3'-ジプロピオニル-4,4'-ジオキシ-5,5'-カルボメトキシジスルフィット 2 g を 75 % エタノール 135 ml に溶解し、これに 25 ~ 30 g のラネーニッケル触媒を加え、攪拌下に 4.5 時間加熱還流した。反応終了後冷却し、ラネーニッケルを濾過、回収後、濾液からアルコールを蒸留すると、3-プロピオニルサリチル酸メチルの結晶

が17.2g(収率87.7%)得られた。融点42～44℃

実施例 4

(a) 3-プロピオニル-5-メチルメルカプトサリチル酸メチルの合成



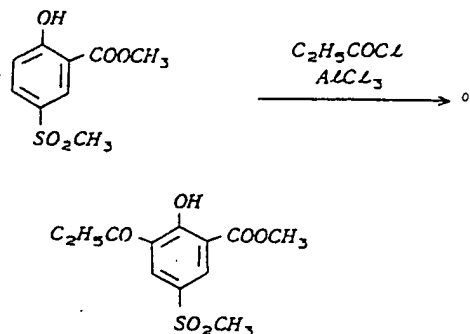
5-メチルメルカプトサリチル酸メチル19.8g(0.1モル)及び塩化プロピオニル23.1g(0.25モル)の混合物に、攪拌下無水塩化アルミニウム40g(0.6モル)を少しずつ投入し、室温にて1時間保持した後、80℃において4～5時間反応させる。その後内容物を冷却し、クロロホルムで抽出し、その残留物を減圧留去して未反応物を回収すると共に、残渣をアルコールで再結晶して上記目的物19g(収率75%)を得た。

-27-

ニツケルを除去し、母液からアルコールを回収して3-プロピオニルサリチル酸メチル17.2g(収率89.7%)を得た。融点42～44℃

実施例 5

(a) 3-プロピオニル-5-メタンスルホニルサリチル酸メチルの合成



5-メタンスルホニルサリチル酸メチル23.0g(0.1モル)及び塩化プロピオニル23.1g(0.25モル)の混合物に、攪拌下無水塩化アルミニウム40gを少量ずつ加え、室温にて1時間

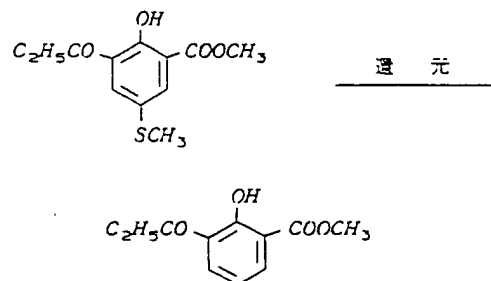
-29-

元素分析値、NMRスペクトル及びIRスペクトルよりその生成を確認した。

元素分析値($C_{12}H_{14}O_4S$ として)

| | C | H |
|--------|-------|------|
| 理論値(%) | 56.68 | 5.55 |
| 実測値(%) | 56.55 | 5.60 |

(b) 3-プロピオニルサリチル酸メチルの合成



3-プロピオニル-5-メチルメルカプトサリチル酸メチル2.5g(0.1モル)を75%アルコール135mlに溶解し、ラネーニツケル触媒35gを加えて4.5時間加熱還流する。冷却後ラネー

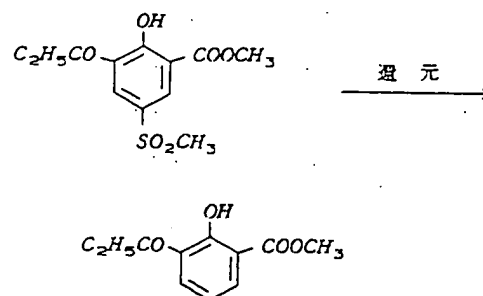
-28-

保持した後、80℃に昇温して4～5時間反応を続ける。以下実施例4(a)と同様に処理して、上記目的物2.2g(収率81%)を得た。該目的物の生成は、元素分析値、NMRスペクトル及びIRスペクトルにより確認した。

元素分析値($C_{12}H_{14}O_5S$ として)

| | C | H |
|--------|-------|------|
| 理論値(%) | 50.34 | 4.93 |
| 実測値(%) | 50.10 | 4.96 |

(b) 3-プロピオニルサリチル酸メチルの合成



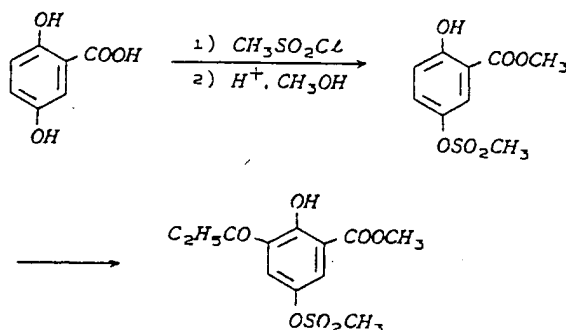
3-プロピオニル-5-メタンスルホニルサリ

-30-

チル酸メチル 2.86 g (0.01 モル) を 75 多エタノール 180 ml に溶解し、ラネーニッケル触媒 40 g を加えて 6 時間加熱還流する。以下実施例 4 (b) と同様に処理して、融点 43 ~ 44 °C の 3-プロピオニルサリチル酸メチル 1.35 g を得た。

実施例 6

(a) (3-プロピオニル-4-ヒドロキシ-5-カルボメトキシ)フェニルメタンスルホネートの合成



2,5-ジヒドロキシ安息香酸 15.4 g (0.1 モル)

-31-

下、無水塩化アルミニウム 40 g (0.6 モル) を少量ずつ加え、室温にて 1.5 時間撹拌した後、80 °C にて約 2 時間反応させる。反応混合物を冷却し、氷水を加えて分解せしめ、クロロホルムで抽出する。抽出液を合し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去する。残留物をアルコール又はトルエンにより再結晶を繰り返して、上記目的物を 16.8 g (収率 56 %) を得た。該目的物の生成は、元素分析値、NMR スペクトル及び IR スペクトルにより確認した。

元素分析値 ($C_{12}H_{14}O_7S$ として)

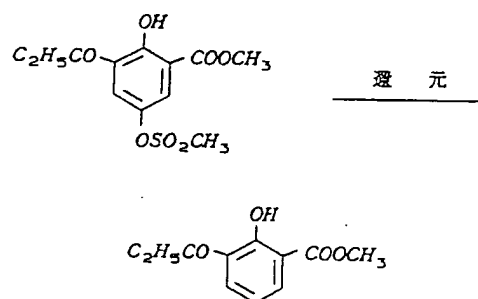
| | C | H |
|---------|-------|------|
| 理論値 (%) | 48.04 | 4.33 |
| 実測値 (%) | 48.36 | 4.22 |

(b) 3-プロピオニルサリチル酸メチルの合成

ル) をピリジン 100 ml に溶解し、氷冷下メタンスルホニルクロリド 12.6 g (0.11 モル) を撹拌下に少量ずつ加える。反応混合物を室温下に一夜放置した後、200 ml の氷水に注ぎ、10 多希硫酸にて注意しながら弱酸性 (pH 4 ~ 5) した後、エーテルにて抽出する。この抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を回収し、残渣をメタノール 300 ml に溶解し、濃硫酸 3 g を加えて約 5 ~ 8 時間還流する。次いでメタノールを蒸留し、残留物を水に注ぎ、エーテル抽出する。この抽出液を合し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を除去する。得られる残留物 20.1 g には、NMR スペクトルより (3-カルボメトキシ-4-ヒドロキシ)フェニルメタンスルホネートが約 90 % の割合で含まれていることが確認された。

次にこの粗 (3-カルボメトキシ-4-ヒドロキシ)フェニルメタンスルホネートと塩化プロピオニル 23.1 g (0.25 モル) との混合物に撹拌

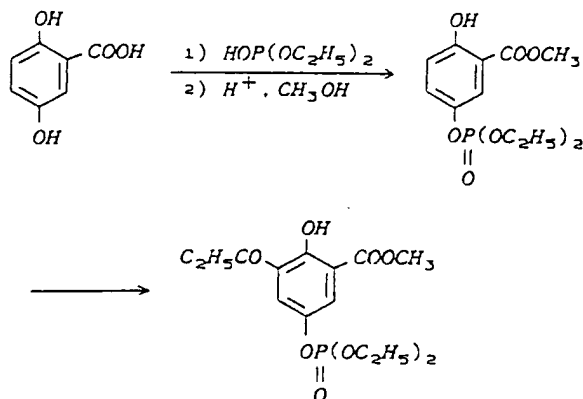
-32-



(3-プロピオニル-4-ヒドロキシ-5-カルボメトキシ)フェニルメタンスルホネート 15.1 g (0.05 モル) 及びトリエチルアミン 5.05 g (0.05 モル) をメタノール 100 ml に溶解し、5 % パラジウム炭素 1.5 g を加え、室温、常圧下にて水素還元を行なう。理論量よりやや多量の水素が吸収された後、反応混合物から触媒を濾別し、溶媒を除去して生成物を単離し、リグロインから再結晶して 3-プロピオニルサリチル酸メチル 8.6 g (収率 83 %) を得た。融点 44 ~ 45 °C

実施例 7

(a) (3-プロピオニル-4-ヒドロキシ-5-カルボメトキシ)フェニルジエチルホスフェートの合成



2,5-ジヒドロキシ安息香酸 15.4 g (0.1 モル) 及びジエチルホスファイト 14.3 g (0.104 モル) を四塩化炭素 30 ml に溶解し、次いで氷冷下トリエチルアミン 10.5 g (0.104 モル) を 0~5℃ にて激しく攪拌しながら滴下する。反応混

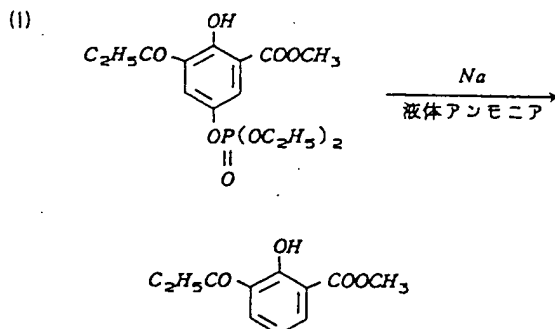
-35-

凝を減圧留去し、残渣をアルコール又はトルエンで再結晶を繰り返して、上記目的物 28.1 g (収率 78%) を得た。元素分析値、NMR スペクトル及び IR スペクトルでその生成を確認した。

元素分析値 ($C_{15}H_{21}O_7P$ として)

| | C | H |
|---------|-------|------|
| 理論値 (%) | 50.00 | 5.87 |
| 実測値 (%) | 49.93 | 5.64 |

(b) 3-プロピオニルサリチル酸メチルの合成



(3-プロピオニル-4-ヒドロキシ-5-カル

-37-

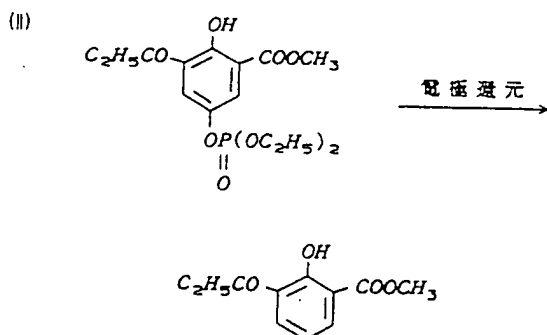
合物を室温で一夜放置した後、クロロホルムで希釈し、40 ml の水、40 ml の 10% 塩酸水溶液、20 ml の 10% 重曹水溶液で 4 回、それぞれ連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。乾燥剤を分別した後、溶媒を減圧留去し、残渣を再結晶にて単離し、更に常法に従いメチルエステル化して (4-ヒドロキシ-3-カルボメトキシ)フェニルジエチルホスフェート 24.7 g (収率 85%) を得た。

上記で得られた (4-ヒドロキシ-3-カルボメトキシ)フェニルジエチルホスフェート 30.4 g (0.1 モル) 及び塩化プロピオニル 23.1 g (0.25 モル) の混合物に、攪拌下無水塩化アルミニウム 40 g (0.6 モル) を少量ずつ加え、室温にて 1 時間攪拌した後、80℃ にて約 4 時間反応させる。反応終了後、混合物を冷却し、氷水を加えて分解せしめ、クロロホルムで抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウム上で乾燥した後、溶

-36-

媒を減圧留去し、残渣をアルコール又はトルエンで再結晶を繰り返して、上記目的物 28.1 g (収率 78%) を得た。元素分析値、NMR スペクトル及び IR スペクトルでその生成を確認した。

ルボメトキシ)フェニルジエチルホスフェート 32.4 g (0.09 モル) をエチルエーテル 75 ml 及びテトラヒドロフラン 15 ml よりなる混合溶媒に溶解し、次にこの溶液を液体アンモニア 200 ml 中に -78℃ にて滴下する。次いで金属ナトリウム 4.14 g (0.18 グラム原子) を小片ずつ同温度にて青色が消えない速さで加える。その後エタノール 5 ml を加え、約 1 時間 -78℃ にて攪拌した後、エチルエーテル 100 ml を加え、アンモニアを徐々に気化させる。反応混合物を水で処理し、有機層を分離した後水層をエーテル抽出する。エーテル層を合し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる粗生成物をリグロインより再結晶して、融点 43~44℃、白色針状結晶の 3-プロピオニルサリチル酸メチル 15.5 g (収率 83%) を得た。



素焼円筒を隔膜として備えた50 mlのビーカー型電解セルの陰極部に(3-プロピオニル-4-ヒドロキシ-5-カルボメトキシ)フェニルジエチルホスフェート7.2 g (0.02モル)及びテトラエチルアンモニウムパラトルエンスルホネート5 gを溶解したジメチルホルムアミド溶液を、陽極部にはテトラエチルアンモニウムパラトルエンスルホネート5 gを溶解したジメチルホルムアミド溶液を、それぞれ導入する。陽極に炭素、陰極に白金を使用し、定電流条件下(電流密度: 2.0

~ 4.0 A/dm²)、室温中にて攪拌しながら通電を行なう。4.0 F/モルの電気量を通電後、陰極液を約100 mlの3%塩酸水溶液に注ぎ、エーテルで3回抽出する。抽出液を合し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を留去し、粗生成物を得、更にリグロインより再結晶して3-プロピオニルサリチル酸メチル2.7 g(収率65%)を得た。

発 明 の 効 果

本発明の方法によれば、一般式(III)で表わされる3-プロピオニルサリチル酸誘導体を、短工程且つ簡便な操作で、しかも高収率、高純度で製造し得る。従つて本発明の方法は、3-プロピオニルサリチル酸誘導体(III)の工業的製造法として好適である。

(以 上)

代理人 弁理士 三 枝 英 二

